

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) EP 0 747 379 A1

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:  
11.12.1996 Bulletin 1996/50

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: C07D 403/06, A61K 31/40,  
C07D 413/06

(21) Numéro de dépôt: 96401208.2

(22) Date de dépôt: 06.06.1996

(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE

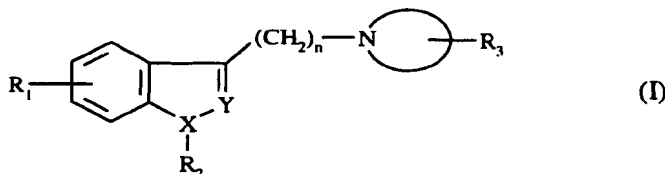
(30) Priorité: 07.06.1995 FR 9506663

(71) Demandeur: ADIR ET COMPAGNIE  
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeurs:  
• Lavielle, Gilbert  
78170 La Celle Saint Cloud (FR)  
• Muller, Olivier  
95300 Ennery (FR)  
• Millan, Mark  
75017 Paris (FR)  
• Audinot, Valérie  
78300 Poissy (FR)

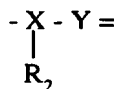
(54) Dérivés de l'indole, de l'indazole et du benzisoxazole pour le traitement de la schizophrénie

(57) Composé de formule (I) :

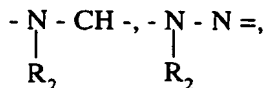


dans laquelle :

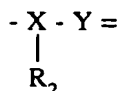
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkoxy, trihalogénométhyle ou hydroxy,  
R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, phényle substitué ou non,



représente



ou bien



EP 0 747 379 A1

représente - O - N =,  $1 \leq n \leq 6$ ,



représente l'un quelconque des groupements définis dans la description, ses isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Médicaments.

## Description

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'indole, de l'indazole et du benzisoxazole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

De nombreux dérivés de l'indole ont été décrits dans la littérature. Certains d'entre eux ont été développés en tant qu'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1-like</sub> pour le traitement et la prévention des douleurs occasionnées par un flux vasculaire anormal comme la migraine et les maladies associées. C'est le cas plus particulièrement des composés décrits dans les brevets EP 382570, DE 3131728, EP 438230 et EP 486666. Le brevet DE 2708913 décrit des dérivés de l'indole ayant des propriétés sédatives, analgésiques et hypotensives. Le brevet EP 135781 décrit, quant à lui, des dérivés de l'indazole en tant qu'analgésiques centraux ayant des propriétés neuroleptiques.

Enfin, le brevet EP 518805 décrit des dérivés de l'indole, de l'indazole et du benzisoxazole qui sont de puissants ligands aux récepteurs sigma.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes. En effet, un des défis de la psychopharmacologie aujourd'hui est de trouver de nouveaux médicaments permettant un meilleur contrôle de la schizophrénie dont le traitement est actuellement peu satisfaisant. Les neuroleptiques classiques, tel que l'halopéridol, soignent assez bien les symptômes productifs (tels que la fabrication et les hallucinations) mais leur efficacité vis-à-vis des symptômes déficitaires (tels que le retrait social) est très faible. De plus, ils provoquent un syndrome extrapyramidal de type Parkinsonien comme l'ont indiqué A.Y. DEUTCH et coll. (Schizophrenia Research, 4, 121-151, 1991) et H.Y. MELTZER et coll. (Pharmacol. Rev., 43, 587-604, 1991).

A la différence de l'halopéridol, la clozapine est plus efficace en traitant les symptômes déficitaires et elle est même efficace chez les patients qui résistent à l'halopéridol. De surcroît, elle ne provoque quasiment pas de syndrome extrapyramidal comme l'ont indiqué COWARD et coll. (Psychopharmacology, 99, s6-s12, 1989). Cette différence semble être due au profil récepteuriel de la clozapine qui est différent de celui de l'halopéridol : par exemple, sa faible activité relative sur les récepteurs D<sub>2</sub> et sa relativement forte affinité sur les récepteurs sérotonergiques, plus particulièrement 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. Ces résultats ont été indiqués par H. CANTON et coll. (Eur. J. Pharmacol., 191, 93-96, 1990), ainsi que par A.Y. DEUTCH et H.Y. MELTZER cités plus haut.

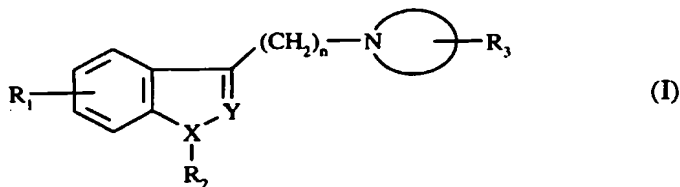
De plus, en ce qui concerne son absence d'effet cataleptogène à la différence de l'halopéridol, la clozapine montre une certaine affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, dont l'activation est d'ailleurs associée aux effets anxiolytiques, antidépresseurs et, éventuellement même, antipsychotiques comme l'ont indiqué S. AHLENIUS (Pharmacol. & Toxicol., 64, 3-5, 1989), J. E. BARRETT et coll. (in "5-HT<sub>1A</sub> agonists, 5-HT<sub>3</sub> antagonists and benzodiazepines : their comparative behavioural pharmacology", Ed. R.J. ROGERS and S.J. COOPER, WILEY & Sons Ltd, Chichester, p. 59-105, 1991), M.J. MILLAN et coll. (Drug News Perspectives, 5, 397-466, 1992), J.M.A. SITSEN (DRUG NEWS & Perspectives, 4, 414-418, 1991).

Néanmoins, en raison de sa toxicité, la clozapine ne peut pas être envisagée dans le traitement général des états schizophréniques. Il était donc particulièrement intéressant de trouver des produits partageant le mécanisme de cette dernière mais dépourvus de ses effets toxiques qui sont directement reliés à sa structure chimique particulière.

Les composés décrits dans ce brevet correspondent au profil recherché. En effet, ils présentent (in vitro et in vivo) un profil biochimique et fonctionnel très similaire à celui de la clozapine et avec de surcroît des affinités pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> et/ou 5-HT<sub>2C</sub> plus importantes. Ils possèdent donc un profil original qui semble être bien adapté à un meilleur traitement de la schizophrénie en comparaison de ce qu'il est actuellement possible d'obtenir avec les produits disponibles.

D'autre part, ce profil pharmacologique tout à fait remarquable n'a pas été obtenu avec les composés les plus proches de l'art antérieur qui possèdent dans leur structure un cycle pipéridine à la place d'un cycle pyrrolidine ou perhydroazépine comme c'est le cas pour les dérivés de la présente invention.

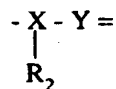
Plus spécifiquement, la présente invention concerne des composés de formule (I) :



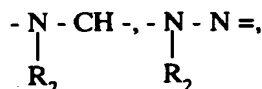
dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle ou hydroxy,

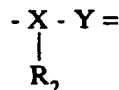
R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupement alkyle, alkoxy, hydroxy ou trihalogénométhyle),



représente



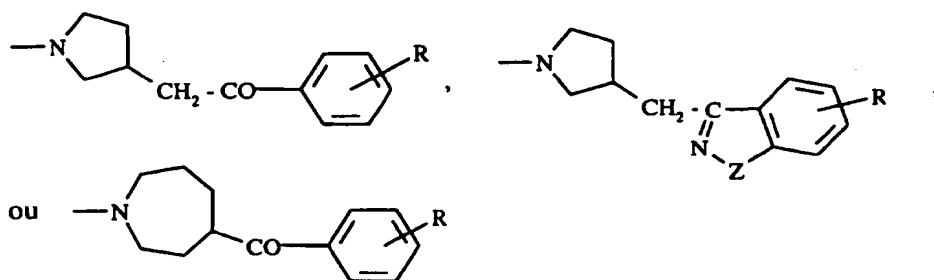
ou bien



représente -O-N=, 1 ≤ n ≤ 6,



représente l'un quelconque des groupements suivants :



dans lesquelles :

R représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy ou trihalogénométhyle,

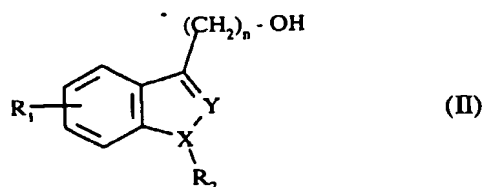
Z représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement -NH-,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Par isomère, on entend les énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que les isomères de conformation. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

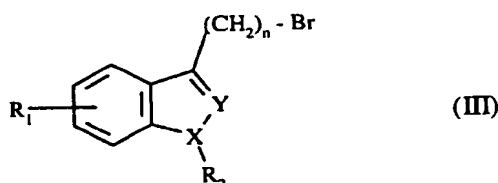
Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un alcool de formule (II) :

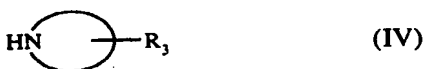


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , X, Y et n ont la même signification que dans la formule (I),

que l'on transforme en dérivé bromé correspondant à l'aide de tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine, pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , X, Y et n ont la même signification que dans la formule (I), que l'on fait réagir sur une amine de formule (IV) :



dans laquelle  $R_3$  a la même signification que dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I),

- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à une base pharmaceutique acceptable.

Les composés de formule (II) sont obtenus :

- lorsque n est égal à 1 par réduction des acides ou des aldéhydes correspondants par de l'hydrure de lithium aluminium ;
- lorsque n est égal à 2 ou 3 par réaction d'une phénylhydrazine correctement substituée avec le 2-éthoxytétrahydrofurane (n=2) ou le 2-méthoxytétrahydropyrane (n=3) selon la méthode décrite dans le brevet BE 892145 ;
- lorsque  $n > 3$  par transformation des dérivés bromés de formule (III) en nitriles correspondants, puis par alcoolyse en esters correspondants, puis réduction en alcool et ainsi de suite jusqu'à obtention de la longueur de chaîne souhaitée.

Les composés de formule (II) dans laquelle

5



représente

10



15

sont obtenus plus spécifiquement selon le procédé décrit dans le brevet JP 8031050.

Les composés de formule (IV) tels que

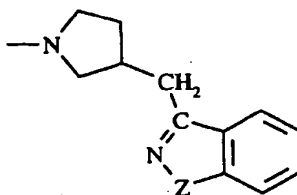
20



25

représente le groupement :

30



35

sont obtenus selon le procédé décrit dans le brevet EP 061034.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques.

40

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 10 µg et 100 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

45

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

50

#### EXEMPLE 1

**3-{2-[3-(4-Fluorobenzoylméthyl)pyrrolidin-1-yl]éthyl}-5-méthoxy-indole, chlorhydrate**

#### Stade 1

55

**2-(5-Méthoxy-indol-3-yl)éthanol**

Ajouter une solution de 15 g d'acide (5-méthoxy-indol-3-yl)acétique (0,073 mol) dans 100 ml de tétrahydrofurane à une suspension de 2,1 g (0,219 mol) d'hydruide de lithium-aluminium dans 100 ml d'éther éthylique et porter 6 heures à reflux. Hydrolyser ensuite le mélange réactionnel par 80 ml d'une solution aqueuse saturée de sulfate de magnésium. Filtrer l'ensemble sur célite et évaporer les solvants sous vide. Le résidu est repris dans un peu d'eau et extrait plusieurs fois à l'aide de dichlorométhane. Après évaporation du solvant, on obtient le produit attendu.

**Stade 2 :**

**3-(2-Bromoéthyl)-5-méthoxy-Indole**

Laisser agiter 2 heures un mélange de 10 g du produit obtenu au stade 1 (0,0523 mol), 16,5 g de triphénylphosphine (0,0628 mol), 17,3 g de tétrabromure de carbone (0,0628 mol) et 200 ml d'acétonitrile. Evaporer ensuite le solvant sous vide et purifier le produit par chromatographie sur colonne de silice Merck 70-230 Mesh en utilisant du dichlorométhane comme éluant.

**Stade 3 :**

**3-{2-[3-(4-Fluorobenzoylméthyl)pyrrolidin-1-yl]éthyl}-5-méthoxy-Indole**

Porter à reflux pendant 24 heures un mélange de 5 g (0,0197 mol) du produit obtenu au stade 2, 4 g (0,0216 mol) de 3-(4-fluorobenzoylméthyl)-pyrrolidine, 0,1 g d'iodure de sodium et 3 g de carbonate de potassium dans 100 ml de diéthylcétone. Filtrer ensuite les sels minéraux, évaporer le solvant sous vide, reprendre le résidu dans 100 ml de dichlorométhane et laver cette phase organique avec 100 ml d'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice Merck 70-230 Mesh en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (97/3/0,3).

**Stade 4 :**

**3-{2-[3-(4-Fluorobenzoylméthyl)pyrrolidin-1-yl]éthyl}-5-méthoxy-indole, chlorhydrate**

Ajouter un équivalent de chlorure d'hydrogène en solution dans l'éthanol à une solution acétonique du produit obtenu au stade 3. L'évaporation totale des solvants conduit au chlorhydrate du composé cité.

**Microanalyse élémentaire :**

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	66,26	6,29	6,72	8,50
trouvé	66,53	6,30	6,38	8,13

**EXEMPLE 2 :**

**1-Méthyl-3-{2-[3-(4-fluorobenzoylméthyl)pyrrolidin-1-yl]éthyl}-5-méthoxy-indole, chlorhydrate**

**Stade 1:**

**2-(5-Méthoxy-1-méthyl-indol-3-yl)-acétate de méthyle**

A une solution de 10 g (0,0487 mol) d'acide (5-méthoxy-indol-3-yl)acétique dans 120 ml d'acétone, ajouter 8,2 g (0,1464 mol) d'hydroxyde de potassium en poudre et 13,8 g (0,0972 mol) d'iodure de méthyle. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, ajouter à nouveau 13,8 g d'iodure de méthyle, puis 12 heures plus tard 13,8 g d'iodure de méthyle et 8 g d'hydroxyde de potassium. Puis concentrer le tout, reprendre dans l'eau le résidu, extraire à l'aide de dichlorométhane, laver la phase organique par une solution de soude 1N puis à l'aide d'acide chlorhydrique 1N, décantier, sécher la solution organique sur sulfate de magnésium et évaporer le solvant sous vide.

**Stade 2:****2-(5-Méthoxy-1-méthyl-Indol-3-yl)-éthanol**

5 La réduction de l'ester obtenu au stade 1 s'effectue selon le mode opératoire décrit au stade 1 de l'exemple 1.

**Stade 3 :****3-(2-Bromoéthyl)-5-méthoxy-1-méthyl-Indole**

10

La bromation de l'alcool obtenu au stade 2 se réalise de la même manière que celle décrite au stade 2 de l'exemple 1.

**Microanalyse élémentaire :**

15

	C %	H %	N %	Br %
calculé	53,75	5,26	5,22	29,8
trouvé	53,60	5,21	5,20	29,7

20

**Stade 4 :****1-Méthyl-3-{2-[3-(4-fluorobenzoylméthyl)pyrrolidin-1-yl]éthyl}-5-méthoxy-Indole**

25

L'alkylation de la 3-(4-fluorobenzoylméthyl)-pyrrolidine par le composé bromé obtenu au stade 3 se réalise dans la diéthylcétone en suivant le mode opératoire décrit au stade 3 de l'exemple 1.

**Stade 5 :**

30

**1-Méthyl-3-{2-[3-(4-fluorobenzoylméthyl)pyrrolidin-1-yl]éthyl}-5-méthoxy-Indole, chlorhydrate**

La salification du composé obtenu au stade 4 de l'exemple 2 s'effectue de manière semblable à celle décrite au stade 4 de l'exemple 1.

35

**Microanalyse élémentaire :**

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	66,89	6,55	6,50	8,24
trouvé	65,22	6,43	6,29	8,15

40

**EXEMPLE 3 :**

45

**3-{3-[3-(4-Fluorobenzoylméthyl)-pyrrolidin-1-yl]propyl}-5-méthoxy-Indole, chlorhydrate****Stade 1:**

50

**3-(5-Méthoxy-Indol-3-yl)-propan-1-ol**

Cet alcool est synthétisé selon la méthode décrite dans le brevet belge BE 892145 en utilisant le chlorhydrate de 4-méthoxy-phénylhydrazine et le 2-méthoxy-tétrahydropyrane comme matières premières.

55



**Stade 2 :****3-(3-(3-Bromopropyl)-5-méthoxy-indole**

5 Ce composé est synthétisé selon la méthode décrite au stade 2 de l'exemple 1 en utilisant le composé du stade 1 de l'exemple 3 comme matière première.

**Stade 3 :****10 3-{3-[3-(4-Fluorobenzoylméthyl)-pyrrolidin-1-yl]propyl}-5-méthoxy-Indole**

Ce composé est synthétisé selon la méthode décrite au stade 3 de l'exemple 1 à partir du composé décrit au stade précédent.

**15 Stade 4:****3-{3-[3-(4-Fluorobenzoylméthyl)-pyrrolidin-1-yl]propyl}-5-méthoxy-Indole, chlorhydrate**

La salification est réalisée de la même manière que celle décrite au stade 4 de l'exemple 1.

20

Microanalyse élémentaire :

25

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	66,89	6,55	6,50	8,23
trouvé	66,53	6,47	6,24	8,00

**EXEMPLES 4 ET 5**

30

**Isomères  $\alpha$  et  $\beta$  du chlorhydrate de 3-{3-[3-(4-fluorobenzoylméthyl)-pyrrolidin-1-yl]propyl}-5-méthoxy-indole**

La synthèse des énantiomères du composé de l'exemple 3 (racémique) s'effectue en utilisant les énantiomères purs de la 3-(4-fluorobenzoylméthyl)-pyrrolidine dont la préparation a été décrite dans le brevet EP 389352.

35

Rendement : 45 %

**EXEMPLE 4 : Isomère  $\alpha$** 

40

Microanalyse élémentaire :

45

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	66,89	6,55	6,50	8,23
trouvé	67,00	6,56	6,07	8,27

Pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{21} = -1,85^\circ$  (c = 1%, DMSO)

Pureté énantiomère :  $\geq 99\%$  (colonne chirale)

50

**EXEMPLE 5 : Isomère  $\beta$** 

Microanalyse élémentaire :

55

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	66,89	6,55	6,50	8,23
trouvé	66,90	6,55	6,65	8,19

Pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{21} = +1,40^\circ$  (c = 1 %, DMSO)

Pureté énantiomère :  $\geq 99$  % (colonne chirale)

#### EXEMPLE 6:

**1-Méthyl-3-{3-[3-(4-fluorobenzoylméthyl)-pyrrolidin-1-yl]propyl}-5-méthoxy-indole, chlorhydrate**

##### Stade 1 :

**3-(5-Méthoxy-1-méthyl-indol-3-yl)-propan-1-ol**

Le produit attendu est obtenu par méthylation du 3-(5-méthoxy-indol-3-yl)-propan-1-ol décrit au stade 1 de l'exemple 2.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	71,21	7,81	6,39
trouvé	71,37	7,56	6,20

##### Stade 2 :

**3-(3-Bromopropyl)-5-méthoxy-1-méthyl-indole**

La synthèse du dérivé bromé est réalisée selon la méthode décrite au stade 2 de l'exemple 1.

##### Stade 3 :

**1-Méthyl-3-{3-[(4-fluorobenzoylméthyl)-pyrrolidin-1-yl]propyl}-5-méthoxy-indole**

L'alkylation de la 3-(4-fluorobenzoylméthyl)-pyrrolidine par le dérivé bromé obtenu au stade précédent s'effectue selon le mode opératoire décrit au stade 4 de l'exemple 2.

##### Stade 4:

**1-Méthyl-3-{3-[3-(4-fluorobenzoylméthyl)-pyrrolidin-1-yl]propyl}-5-méthoxy-indole, chlorhydrate**

La salification est réalisée par une solution éthanolique de chlorure d'hydrogène sur le composé obtenu au stade 3 dissout dans l'acétone.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	67,48	6,80	6,30	7,97
trouvé	67,24	6,70	6,24	8,09

#### EXEMPLE 7:

**3-{3-[4-(4-Fluorobenzoyl)perhydroazépin-1-yl]propyl}-5-méthoxy-indole, chlorhydrate**

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en utilisant au stade 3 la 4-(4-fluorobenzoyl)azépine décrite dans le brevet EP 389352 à la place de la 3-(4-fluorobenzoylméthyl)pyrrolidine.

Rendement : 60 %

Point de fusion : 139-140°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	67,48	6,80	6,30	7,97
trouvé	67,22	6,68	6,13	7,79

**EXEMPLE 8:**

**3-{3-[3-(4-Fluorobenzoylméthyl)pyrrolidin-1-yl]propyl}-5-fluoroindole, chlorhydrate**

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 3 en utilisant comme matière première au stade 1 le chlorhydrate de 4-fluorophényl hydrazine à la place du chlorhydrate de 4-méthoxyphényl hydrazine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	65,95	6,02	6,69	8,46
trouvé	65,98	6,25	6,23	8,51

**EXEMPLE 9:**

**6-Fluoro-3-{1-[3-(5-méthoxy-indol-3-yl)propyl]pyrrolidin-3-yl-méthyl}1,2-benzisoxazole, chlorhydrate**

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 3 en remplaçant au stade 3 la 3-(4-fluorobenzoylméthyl)pyrrolidine par le 3-[(pyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-fluoro-1,2-benzisoxazole obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0610134.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	64,93	6,13	9,46	7,99
trouvé	63,31	6,08	8,92	8,04

**EXEMPLE 10:**

**3-{2-[3-(4-Fluorobenzoylméthyl)pyrrolidin-1-yl]éthyl}-5-chloro-1H-indazole, chlorhydrate**

**Stade 1:**

**Acide 3-amino-3-(5-chloro-2-nitrophényl)propanoïque**

Dans un tricol muni d'un thermomètre, d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant surmonté d'une garde à sili-cagel, un mélange de 50 g de 5-chloro-2-nitrobenzaldéhyde (0,27 mole), de 4 eq d'acide formique (49,6 g) et de 1,3 eq d'acide malonique (36,6 g) est porté à 40-45°C. On ajoute 2,5 eq de formiate d'ammonium. On chauffe 1 heure à 60-70°C puis 5 heures à 90-95°C. On procède ensuite à l'acidification en ajoutant 9,8 eq d'acide chlorhydrique à 36 % (110 ml) et 20 ml d'eau poursuivant le reflux pendant une heure. On concentre à sec, puis on resolubilise dans de l'eau. On ramène le pH vers 7,8 avec de la soude 2M. Le précipité obtenu est filtré puis séché au dessiccateur. On obtient l'acide sous la forme de sel interne.

**Stade 2 :****Acide (5-chloro-1H-indazol-3-yl)acétique**

Dans un tricol muni d'un thermomètre, d'un agitateur mécanique, d'une ampoule de coulée et d'un réfrigérant surmonté d'un bulleur, on solubilise l'acide obtenu au stade 1 avec 3 équivalents de soude en pastille dans 600 ml d'eau. Le mélange est porté à 30-40°C, on ajoute 5,7 g de charbon actif. Le mono-hydrate d'hydrazine est additionné lentement (2,1 eq soit 22,7 g). Le mélange est agité 15 minutes à 30-40°C puis 3 heures à 80-85°C. Le milieu réactionnel est refroidi. Après filtration le milieu réactionnel est acidifié avec 75 ml d'acide chlorhydrique à 36 %. Le précipité formé est filtré sur fritté puis séché au dessiccateur.

Point de fusion : 193°C

**Stade 3 :****2-(5-Chloro-1H-indazol-3-yl)éthanol**

Dans un tricol équipé d'un thermomètre, d'une ampoule de coulée et d'un réfrigérant surmonté d'un bulleur relié à une garde de silicagel, on introduit 6,7 g (0,95 eq) d'hydruure de lithium aluminium que l'on recouvre de 80 ml de tétrahydrofurane. L'acide obtenu au stade précédent solubilisé dans 420 ml de tétrahydrofurane est additionné lentement sur l'hydruure. Le reflux est maintenu pendant 24 heures avec agitation. Le milieu réactionnel refroidi à température ambiante est hydrolysé avec 180 ml de solution de sulfate de magnésium saturée (10 eq). Il se forme un précipité que l'on filtre sur célite. Le filtrat est concentré à sec. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle avec un peu d'eau. La phase organique est de nouveau filtrée pour éliminer les sels minéraux, le filtrat est concentré. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle.

**Stade 4 :****3-(2-Bromoéthyl)-5-chloro-1 H-Indazole**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade 2 de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade précédent.

**Stade 5 :****3-{2-[3-(4-Fluorobenzoylméthyl)pyrrolidin-1-yl]éthyl}-5-chloro-1H-indazole**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade 3 de l'exemple 1 à partir du composé décrit au stade précédent.

**Stade 6: 3-{2-[3-(4-Fluorobenzoylméthyl)pyrrolidin-1-yl]éthyl}-5-chloro-1H-indazole, chlorhydrate**

Le chlorhydrate du produit obtenu au stade précédent est obtenu selon le procédé décrit au stade 4 de l'exemple 1.

**Etude pharmacologique des composés de l'invention**

Les composés de l'invention ont été testés comparativement à l'halopéridol, à la clozapine et à un composé nommé Ref. A qui possède un cycle pipéridine à la place d'un cycle pyrrolidine ou perhydroazépine comme c'est le cas pour les composés de l'invention.

Ref. A: 3-{3-[4-(4-Fluorobenzoyl)pipéridin-1-yl]propyl}-5-méthoxy-indole, chlorhydrate.

**EXEMPLE 11 :****Profil récepteuriel des composés de l'invention**

L'interaction de ces composés avec différents récepteurs a été déterminée en utilisant des études de fixation classiques comme celles décrites par M.J. MILLAN et coll. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 268, 337-352, 1994 et Drug News Perspectives, 5, 397-406, 1992). Le profil récepteuriel des composés de l'invention est présenté dans le tableau ci-dessous. Les affinités des composés sont exprimées en Ki.

Profil récepteuriel (K <sub>i</sub> , nM)							
Exemples	D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	D <sub>2</sub> /5-HT <sub>2A</sub>	D <sub>2</sub> /5-HT <sub>2C</sub>	D <sub>2</sub> /5-HT <sub>1A</sub>
Halopéridol	1	83	5754	2818	0.01	<0.01	<0.01
Clozapine	186	23	8.7	295	8.11	21	0.6
Ref. A	11	8.5	98	5.6	1.3	0.1	2
Ex. 1	110	1.6	50	0.6	69	22	183
Ex. 2	132	1.3	16	141	101	8.3	0.9
Ex. 3	5.2	1.0	3.3	1.0	5.2	1.6	5.2
Ex. 4	6.3	1.20	4.0	1.1	5.2	1.6	5.7
Ex. 5	7.1	1.7	3.8	0.4	4.2	1.9	17.8
Ex. 6	15.4	4.3	17	39	3.6	0.9	0.4
Ex. 7	43.5	2.7	117	0.7	1.6	0.4	62
Ex. 8	9.5	6.6	19.0	12.3	1.4	0.5	0.8
Ex. 9	98	3.2	7.9	0.7	31	13	143

Ces résultats montrent la forte affinité des composés de l'invention pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> et plus particulièrement 5-HT<sub>2C</sub> par rapport aux récepteurs D<sub>2</sub> à l'instar de la clozapine et à la différence de l'halopéridol et du composé Ref. A.

#### EXEMPLE 12:

##### Propriétés antipsychotiques

Afin de déterminer les propriétés antipsychotiques des composés de l'invention, un test bien établi a été utilisé dans lequel l'ensemble des antipsychotiques sont cliniquement actifs comme l'ont montré A.Y. DEUTCH et coll. (Schizophrenia Research, 4, 121-156, 1991) : inhibition de la verticalisation induite par un agoniste dopaminergique : l'apomorphine (selon le protocole décrit par P. PROTAIS et coll., Psychopharmacol., 50, 1-6, 1976).

Une activité dans ces tests semble refléter un blocage des voies dopaminergiques mésolimbiques dont une hyperactivité est supposée chez les schizophrènes comme décrit par P.C. WALDMEIER et coll. (Eur. J. Pharmacol., 55, 363-373, 1979) et A.Y. DEUTCH cité plus haut. Les activités des composés de l'invention ont été comparées à celles de l'halopéridol et de la clozapine.

##### Test de verticalisation à l'apomorphine chez la souris

L'expérience a été effectuée sur des souris CF (Charles River) mâles de poids moyen 25 g. Trente minutes avant le début du test, chaque souris a été placée dans une cage cylindrique (Ø 12 cm x 14 cm), à barreaux verticaux métalliques et couvercle plastique lisse, après avoir reçu une injection sous-cutanée de solvant ou de produit. A T<sub>0</sub>, une solution d'apomorphine (0,75 mg/kg) ou de sérum physiologique a été administrée par voie sous-cutanée à l'animal, placé à nouveau dans la cage à barreaux. A T<sub>10</sub> (10 minutes) et à T<sub>20</sub> (20 minutes), un score a été attribué à chaque animal après une minute d'observation environ :

- score 0 (4 pattes au sol) ;
- score 1 (animal redressé, pattes avant sur les barreaux verticaux) ;
- score 2 (animal accroché par les 4 pattes sur les barreaux).

Le score total des 2 mesures représente alors la valeur de verticalisation de l'animal, utilisée pour l'analyse statistique.

**EXEMPLE 13:****Catalepsie chez le rat**

5 Afin de déterminer le potentiel des composés de l'invention à engendrer un syndrome de type extrapyramidal chez l'homme, la capacité à induire une catalepsie chez le rat a été examinée. Ce phénomène est dû à un antagonisme de la transmission dopaminergique nigrostriatale. Les activités des composés ont été comparées à celles de l'halopéridol et la clozapine.

**10 Protocole :**

Les rats Wistar, mâles (220-240 g) ont été placés en cages individuelles et mis à jeun la veille du test. Le test utilisé pour évaluer les propriétés cataleptogènes d'un produit consiste à placer chaque patte arrière de l'animal sur la patte avant située du même côté et à mesurer le temps en secondes pendant lequel l'animal a gardé cette position de "pattes croisées", jusqu'à 30 secondes comme décrit par P.C. WALDMEIER et coll. (Eur. J. Pharmacol., 55, 363-373, 1979). Chaque animal a subi trois essais, à une minute d'intervalle ; la valeur moyenne des trois essais représente alors le temps de catalepsie de l'animal utilisé pour l'analyse statistique.

Le produit à tester a été administré à l'animal, par voie sous-cutanée, 30 minutes avant le test.

Les résultats de l'induction de la catalepsie chez le rat sont présentés dans le tableau ci-dessous :

20 La dose cataleptogène efficace  $DE_{50}$  est celle qui induit une catalepsie d'une durée moyenne de 15 secondes, c'est-à-dire 50 % de la durée maximale du test (30 secondes).

Les résultats des tests décrits dans les exemples 12 et 13 sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Exemples	Verticalisation (Apomorphine) $ID_{50}$ (mg/kg/S.C.)	Induction de la catalepsie $ED_{50}$ (mg/kg/S.C.)	Rapport $ED_{50}/ID_{50}$
Halopéridol	0.01	0.14	14
Clozapine	2.2	> 40.0	> 18
Ref. A	0.1	1.4	14
Ex. 1	0.31	> 40.0	> 129
Ex. 2	1.25	> 40.0	> 32
Ex. 3	0.15	> 40.0	> 266
Ex. 4	0.3	> 40.0	> 133
Ex. 5	0.13	> 40.0	> 307
Ex. 7	0.5	> 40.0	> 80
Ex. 8	0.5	> 40.0	> 80
Ex. 9	1.0	> 40.0	> 40

45 Ces résultats montrent la forte activité antipsychotique inhibitrice de la verticalisation des composés de l'invention en l'absence des propriétés extrapyramidales (induction de la catalepsie) à l'instar de la clozapine et à la différence de l'halopéridol et du composé Ref. A.

**EXEMPLE 14:****Composition pharmaceutique**

50

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 1 mg

55

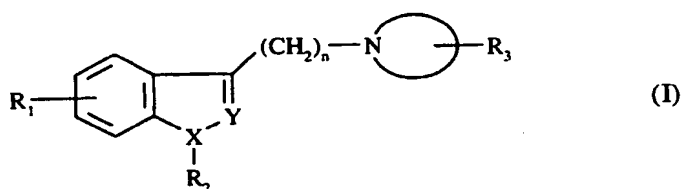
Composé de l'exemple 2	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose	100 g

(suite)

Stéarate de magnésium	3 g
Talc	3 g

## Revendications

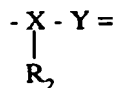
1. Composé de formule (I) :



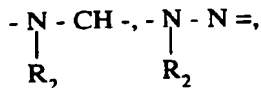
dans laquelle :

$\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle ou hydroxy,

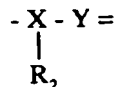
$\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) linéaire ou ramifié, phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupement alkyle, alkoxy, hydroxy ou trihalogénométhyle),



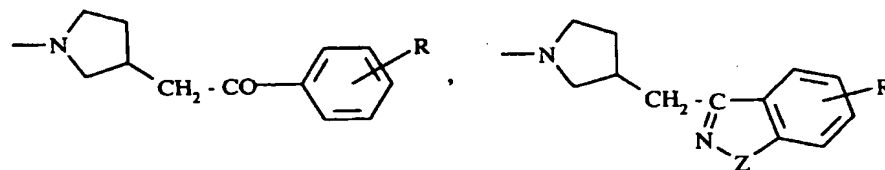
représente



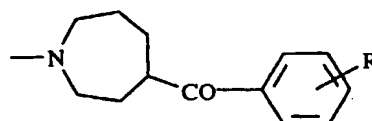
ou bien

représente  $-\text{O}-\text{N}-$ ,  $1 \leq n \leq 6$ ,

représente l'un quelconque des groupements suivants :



10 ou



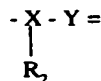
20 dans lesquelles :

R représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy ou trihalogénométhyle,

25 Z représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement -NH-,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que



35 représente -NH-CH=

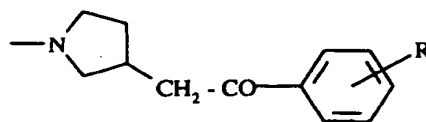
3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que n est égal à 2.

40 4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que n est égal à 3.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que



représente

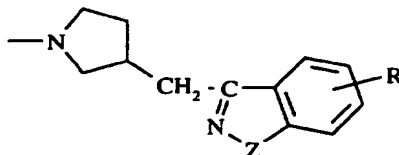


55 6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que





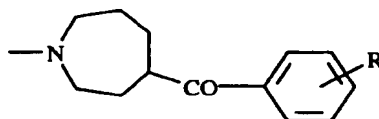
représente



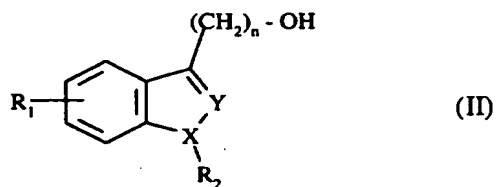
7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que



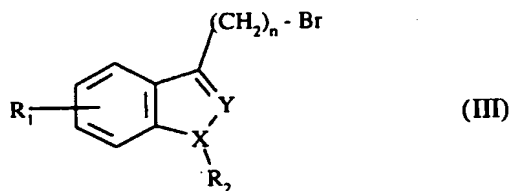
représente



8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un alcool de formule (II) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , X, Y et n ont la même signification que dans la formule (I), que l'on transforme en dérivé bromé correspondant à l'aide de tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine, pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , X, Y et n ont la même signification que dans la formule (I), que l'on fait réagir sur une amine de formule (IV) :



5

dans laquelle  $\text{R}_3$  a la même signification que dans la formule (I),  
pour conduire au composé de formule (I),

10

- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à une base pharmaceutique acceptable.

15

9. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptable.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9 contenant au moins un principe actif selon l'une des revendications 1 à 7 utile dans le traitement de la schizophrénie.

20

25

30

35

40

45

50

55

Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande  
EP 96 40 1208

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 15, 1994, WASHINGTON US, pages 2308-2314, XP002012423 N. J. HRIB ET AL.: "Benzisoxazole- and benzisothiazole-3-carboxamides as potential atypical antipsychotic agents" * page 2308-2309 *	1,10	C07D403/06 A61K31/40 C07D413/06
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 21, 1993, WASHINGTON US, pages 3073-3076, XP002012424 R.E.MESHAU ET AL.: "Examination of the D2/5-HT2 affinity ratios ..." * page 3073 *	1,10	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 25, 22 Juin 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 213767z, SUGIMOTO, HACHIRO ET AL.: "Piperidine derivatives." XP002012425 * RN 66309-70-4; RN 64670-96-8 * * abrégé * & JP-A-86 227 565 (EISAI CO., LTD.)	1,9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) C07D A61K
D,A	DE-A-27 08 913 (HOECHST AG) * revendications *	1,9	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 3 Septembre 1996	Examinateur Van Bijlen, H
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1501 (04/96) (P0408)